



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

## **Сосудистое поражение ЦНС при COVID-19.**

Выполнила: студентка 5 курса  
Лечебного факультета  
Группы 1.5.17  
Засыпкина Елизаветта Сергеевна

# SARS-CoV-2. Морфология. Пути передачи.

## Коронавирус SARS-CoV-2

Представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CoV В семейства *Coronaviridae*; II группа патогенности (как SARS-CoV и MERS-CoV)

- входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника;
- основной морфологический субстрат - диффузное альвеолярное повреждение с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла и различных органов и систем;
- патогенез и патоморфология нуждаются в дальнейшем изучении.

## Пути передачи

- воздушно-капельный (при кашле, чихании, разговоре);
- воздушно-пылевой;
- контактный;
- фекально-оральный.

## Факторы передачи

воздух, пищевые продукты и предметы обихода, контаминированные вирусом.

## п. 3. Клинические особенности COVID-19



**Инкубационный период**  
от 2 до 14 суток

### Формы COVID-19

легкая, средняя, тяжелая,  
**крайне тяжелая**

### Клинические варианты

- ОРВИ легкого течения;
- пневмония без ДН;
- ОРДС (пневмония с ОДН);
- сепсис;
- септический шок;
- ДВС-синдром, тромбозы, тромбозмболии.

Сокращения:

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ОДН – острая дыхательная недостаточность  
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром  
АД – артериальное давление

### Клинические симптомы

- > **90%** повышение температуры тела;
  - 80%** кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты);
  - 40%** утомляемость;
  - 30%** одышка\*;
  - > **20%** ощущение заложенности в грудной клетке;
- миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (2-3%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение, боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита.

\* наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заражения

У пациентов старческого возраста возможна атипичная картина заболевания без лихорадки, кашля, одышки. Симптомы включают делирий, падения, функциональное снижение, конъюнктивит, бред, тахикардию или снижение АД



#### Liver

1. Hepatocyte degeneration
2. Congestion of hepatic sinuses
3. Fibrosis of portal tracts
4. Leukocytic infiltration in the portal tracts
5. Alteration of vascular structure
6. Atypical arrangement of intrahepatic blood vessels



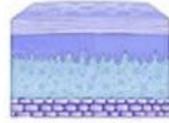
#### Lung

1. Diffuse alveolar damage
2. Lymphocytic infiltration
3. Giant/Hyperplastic pneumocytes
4. Intra-alveolar fibrin deposition
5. Exudate formation
6. Viral particles within pneumocytes
7. Hyaline membrane formation



#### Kidney

1. Proximal acute tubule injury
2. Luminal brush border sloughing
3. Vacuole degeneration
4. Tubular necrosis
5. Infiltration of lymphocytes and macrophages
6. Interstitial fibrosis
7. MAC deposition
8. Hemosiderin pigment granules



#### Skin

1. Perivascular inflammatory infiltration
2. Acantholytic suprabasal clefts
3. Dyskeratotic and ballooning herpes-like keratinocytes
4. Keratinocytes necrosis
5. Mucin deposition in dermis and hypodermis
6. Nests of Langerhans cells



#### Spleen

1. Reduction of cell composition
2. Atrophy of white pulp
3. Neutrophil and plasma cell infiltration
4. Atrophy of corpuscles
5. Fibrosis of sinuses
6. Reduction or absence of lymphoid follicle



#### Brain

1. Hemorrhagic white matter
2. Axonal injuries
3. Leukocytic infiltration
4. ADEM-like appearance



#### Blood Vessels

1. Inflammatory cell accumulation
2. Endotheliitis



#### Blood

1. Leukopenia and lymphocytopenia
2. High forward scatter monocytes
3. High levels of T-helper 17
4. High levels of CD8+ T-cells



#### Gastrointestinal Tract

1. Lymphocytes infiltration
2. Interstitial edema
3. Viral particles within glandular epithelial cell

## п. 3. Классификация COVID-19 по степени тяжести



### ЛЕГКОЕ ТЕЧЕНИЕ

- температура тела ниже 38 °С, кашель, слабость, боли в горле;
- отсутствие критериев среднетяжелого и тяжелого течения.

### СРЕДНЕТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- лихорадка выше 38 °С;
- ЧДД более 22/мин;
- одышка при физических нагрузках;
- изменения при КТ (рентгенографии) – КТ 1-2, минимальные или средние;
- SpO<sub>2</sub> < 95%;
- СРБ сыворотки крови более 10 мг/л.

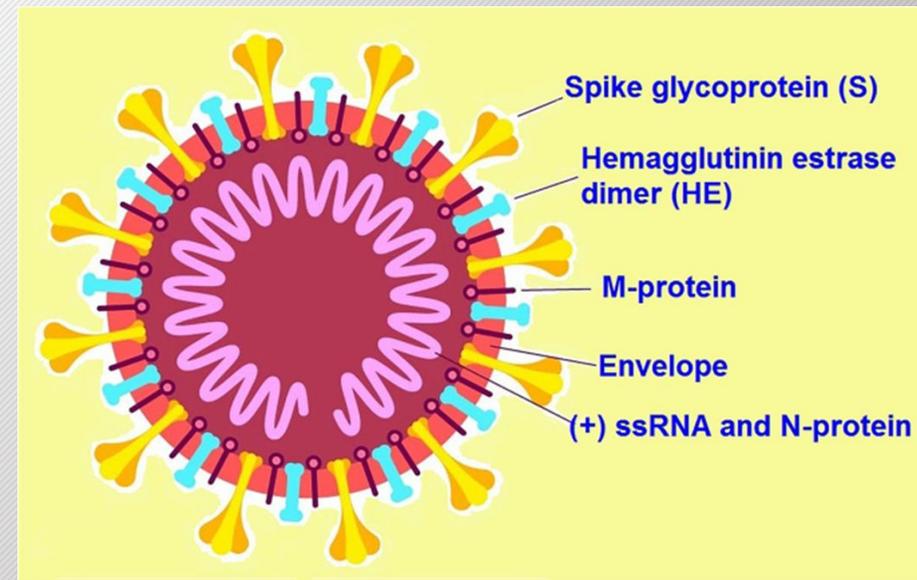
### ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- ЧДД более 30/мин.;
- SpO<sub>2</sub> ≤ 93%;
- PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub> ≤ 300 мм рт. ст.;
- снижение уровня сознания, агитация;
- нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/час);
- изменения в легких при КТ (рентгенографии) – КТ 3-4, значительные или субтотальные;
- лактат артериальной крови > 2 ммоль/л;
- qSOFA > 2 балла.

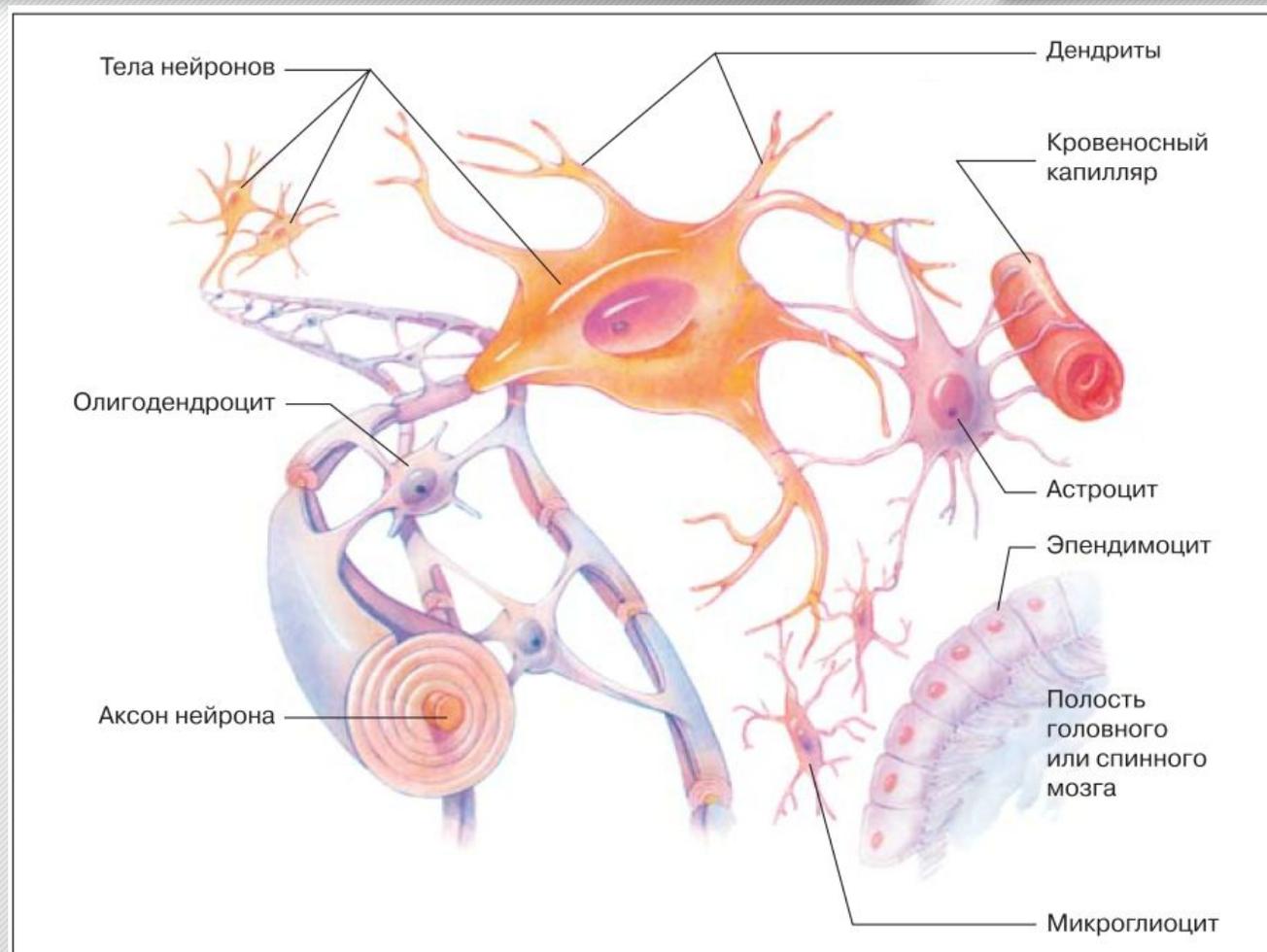
### КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

- стойкая фебрильная лихорадка;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких);
- септический шок;
- полиорганная недостаточность;
- изменения в легких при КТ (рентгенографии) – КТ 4, значительные или субтотальные или картина ОРДС.

- В конце 2019 года был выявлен новый коронавирус, который быстро достиг масштабов пандемии. Всемирная организация здравоохранения определила заболевание, вызванное вирусом (тяжелый острый респираторный синдром, коронавирус 2 [SARS-CoV-2]), как коронавирусное заболевание 2019 года (COVID-19).
- У людей с COVID-19 может быть ряд сложных и разнообразных нарушений свертывания крови (в направлении гиперкоагуляции), что вызывает вопросы о соответствующих оценках и вмешательствах для предотвращения или лечения тромбоза.



- SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 имеют общие генетические последовательности, но SARS-CoV-2 имеет в 10-20 раз более высокую аффинность связывания с ангиотензин-превращающим ферментом-2.
- С другой стороны, ангиотензин-превращающий фермент-2, функциональный рецептор, используемый SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 для входа в клетки, экспрессируется не только в легких, но и в центральной нервной системе (ЦНС).
- Экспрессия ангиотензин-превращающего фермента-2 обнаруживается в нейронах и ненейрональных клетках, последние включают астроциты, олигодендроциты и поддерживающие обонятельные клетки.



- SARS-CoV-2 может вызвать серию неврологических повреждений двумя механизмами;
- **один - гипоксическое повреждение мозга.** Хорошо известно, что гипоксия, гиперкапния, эндокринные и метаболические нарушения, а также накопление токсичных веществ, вызванное дыхательной недостаточностью, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 могут вызывать отек нейронов и отек мозга, что приводит к повреждению мозга.
- **Другой - параинфекционные механизмы, то есть иммуноопосредованное поражение мозга.** В основном это относится к цитокиновому шторму.
- После того как вирус проникает в нервную систему, происходит демиелинизация, апоптоз клеток и нейродегенерация, что еще больше усугубляет старение мозга и нейродегенеративные заболевания

# Неврологические последствия коронавируса

Из общемозговых симптомов наиболее частым при коронавирусной инфекции является **цефалгический**.

Этиологические варианты цефалгии в условиях пандемии COVID-19:

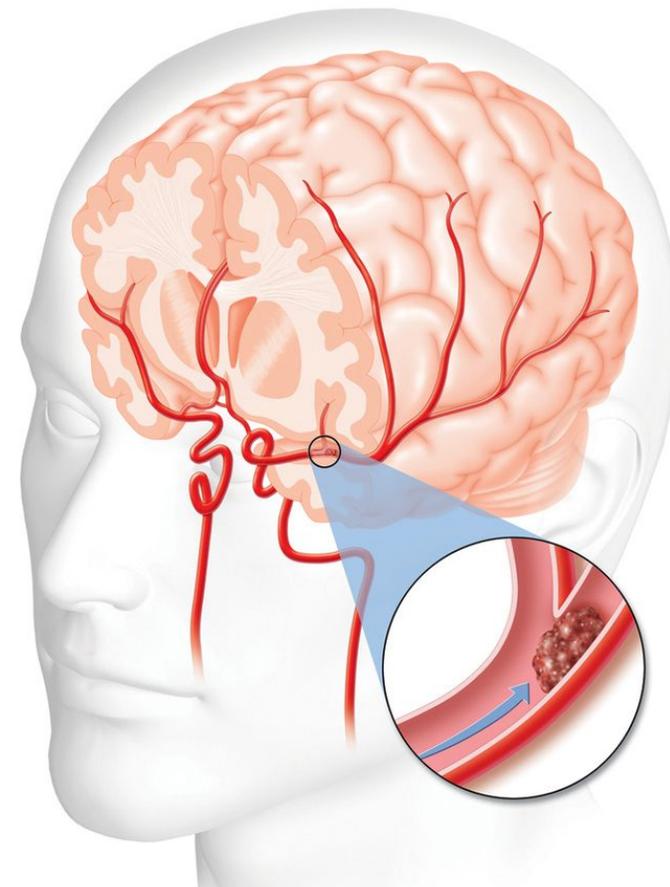
- Цефалгии обусловленные ношением средств противовирусной защиты
- Абузусные ятрогенные цефалгии на фоне медикаментозных препаратов
- Цефалгии на фоне астено-депрессивного состояния в условиях ограничений и самоизоляции
- **Собственно сосудистое и нейротропное воздействие вируса SARS-CoV-2**

- В целом, по обобщению 79 публикаций и данным мета-анализа 63 исследований - **эпилептические приступы** при COVID-19 развиваются у 1,5% пациентов.
- В тоже время развитие острой **цереброваскулярной патологии** составляет 8,1%, Вирусные инфекции могут вызывать повреждение эндотелия сосудов и повреждение сосудистой системы, а затем приводить к ишемическим и геморрагическим инфарктам из-за сверхактивной воспалительной реакции, тромбоза и васкулита .
- а явления **гипо-/аносмии и агевзии** на фоне COVID-19 доходят до 35,6%

# Церебральные сосудистые патологии

- Отмечается развитие как ишемических, так и геморрагических инсультов на фоне COVID-19 в соотношении 2 : 1.
- Рядом авторов выделяют особую форму COVID-19-связанного ишемического инсульта. Этот тип острого нарушения мозгового кровообращения является следствием **поражения вирусным агентом сосудистого эндотелия**, и в сочетании с факторами системного воспаления, влиянием на свертывающую систему крови, способствует диссеминированному внутрисосудистому свертыванию с образованием множественных венозных и артериальных тромбозов.

**NB!!!** важно проводить постоянный мониторинг гемостатических показателей (особенно значений D-димера, протромбиновое время и количества тромбоцитов)



# ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез гиперкоагуляции при COVID-19 изучен не полностью.

**Триада Вирхова** - гиперкоагуляцию можно рассматривать с точки зрения триады Вирхова. Все три основных фактора, влияющих на образование сгустков, относятся к тяжелой инфекции COVID-19:

- **Повреждение эндотелия.** Имеются данные о прямой инвазии эндотелиальных клеток вирусом тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2), что может привести к повреждению клеток. Некоторые эксперты постулируют, что повреждение эндотелия, микрососудистое воспаление, эндотелиальный экзоцитоз и / или эндотелиит играют центральную роль в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома и органной недостаточности у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Другие наблюдения предполагают роль внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET), формы деконденсированного хроматина, вытесняемого мертвыми или умирающими нейтрофилами, в протромботическом состоянии при COVID-19.

Другие источники эндотелиального повреждения включают внутрисосудистые катетеры и медиаторы острого системного воспалительного ответа, такие как цитокины (например, интерлейкин [IL] -6) и другие реагенты острой фазы. Было высказано предположение о вкладе опосредованного компонентом повреждения эндотелия, и исследование *in vitro* показало, что белок SARS-CoV-2 может активировать альтернативный путь компонента.

- Застой - иммобилизация может вызвать застой кровотока у всех госпитализированных и тяжелобольных пациентов, независимо от того, есть ли у них COVID-19.
- Состояние гиперкоагуляции. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 был зарегистрирован или предложен ряд изменений циркулирующих протромботических факторов:
  - Повышенный фактор VIII
  - Повышенный фибриноген
  - Циркулирующие протромботические микрочастицы
  - Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NET)
  - Повышенная вязкость

# Отличие от ДВС - синдрома

- - гиперкоагуляции состояние , связанное с COVID-19 было передано некоторыми как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) - потому что многие пострадавшие остро заболели и он удовлетворяет критериям для вероятного DIC в балльной системе , опубликованной Международное общество по тромбозам и гемостазу (ISTH) в 2009 г. [ 33 ].
- Однако основным клиническим признаком COVID-19 является **тромбоз**, тогда как основным признаком острой декомпенсированной ДВС-синдрома является **кровотечение**.

## Условия образования тромба (триада Вирхова)

- - повреждение стенки сосуда;
- - замедление тока крови в этом месте;
- - повышение свертываемости крови.

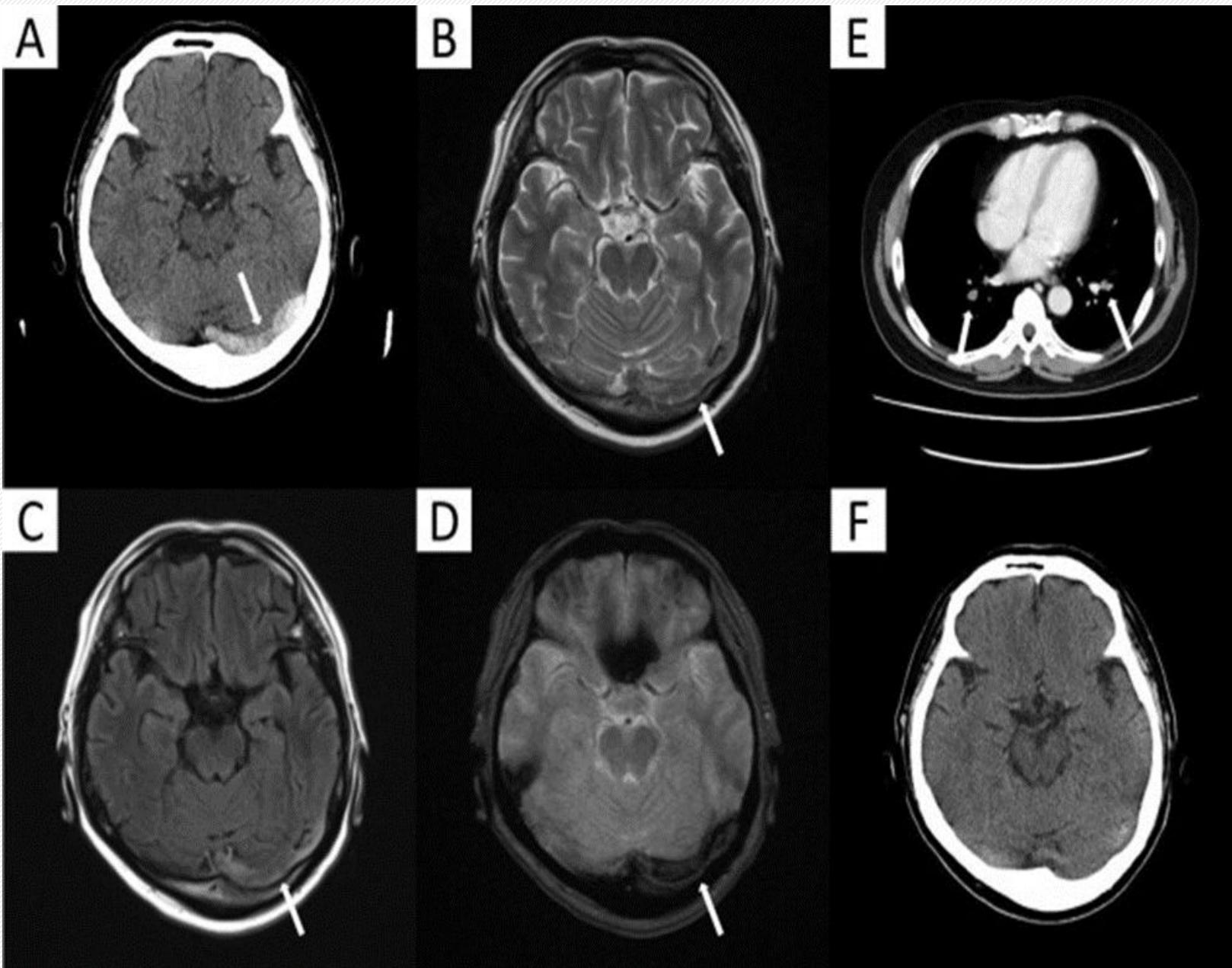


# ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ

- Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) - серьезное осложнение COVID-19.
- Мониторинг коагулопатии важен у пациентов с COVID-19, и в случае венозной тромбоэмболии, в том числе церебральной венозной системы, следует начать соответствующую антикоагулянтную терапию.
- Центральный венозный тромбоз головного мозга (ЦВТ) является серьезным цереброваскулярным событием, которое имеет различные клинические проявления, с большой вероятностью из-за задержки постановки диагноза.
- Головная боль - наиболее частый клинический симптом ЦВТ
- Нейроны, эндотелиальные клетки, глиальные клетки и клетки гладких мышц артерий в головном мозге, которые экспрессируют рецепторы ACE2, становятся уязвимыми для него.

# ЦЕНТРАЛЬНЫЙ ВЕНОЗНЫЙ ТРОМБОЗ

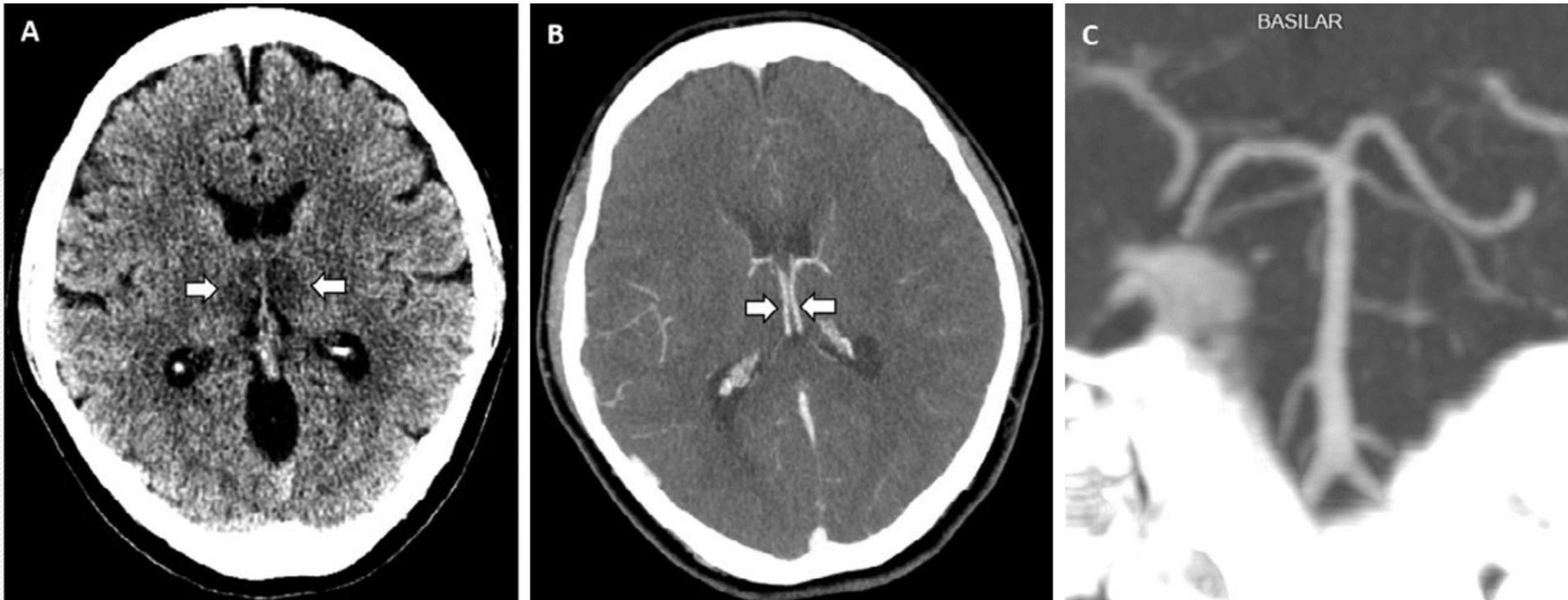
- Коагулопатия при коронавирусной инфекции сопровождается истощением антикоагулянтной системы:
  - увеличение концентрации фибриногена
  - снижение антитромбина III
  - протеинов S и C
  - время свертывания крови укорачивается.
- 
- Уровень D-димера коррелирует с тяжестью заболевания и его увеличение часто свидетельствует о развитии коагулопатии. На сегодняшний день уровень D-димера считается наиболее надёжным биомаркером **гиперкоагуляции** у больных с коронавирусной инфекцией.



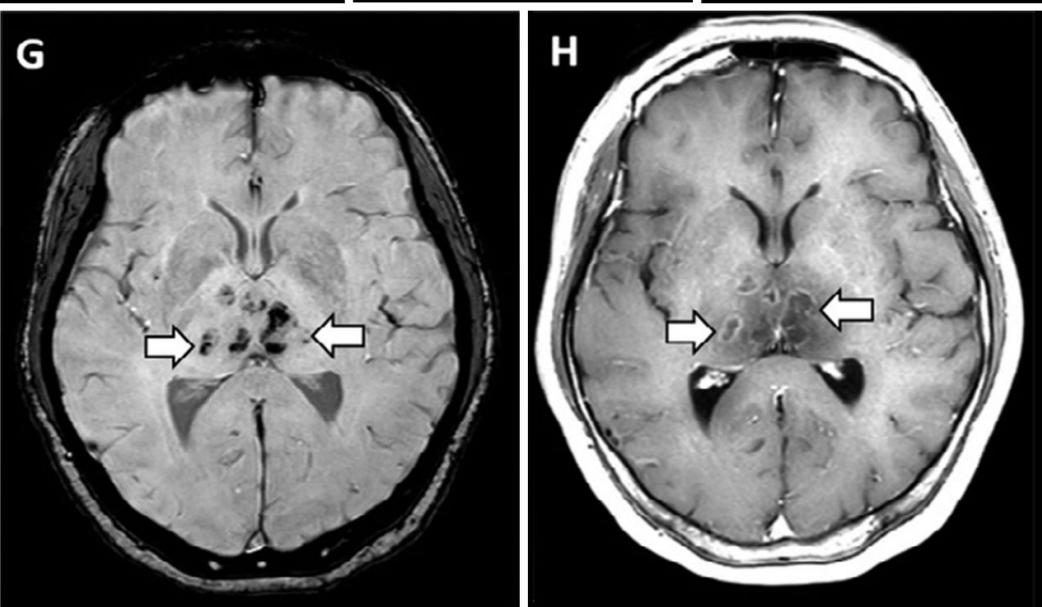
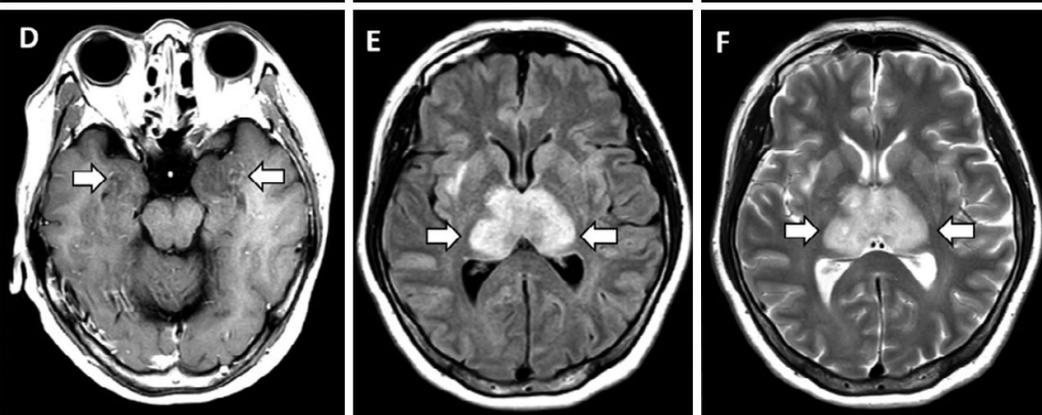
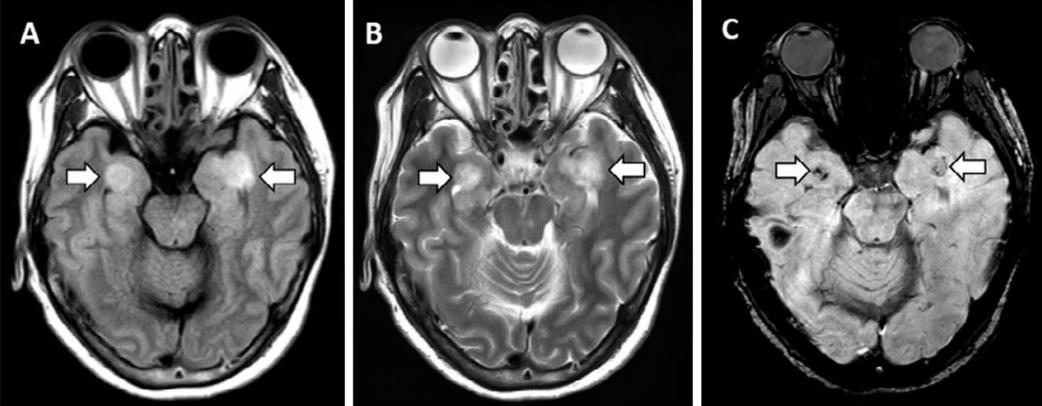
- Неконтрастная компьютерная томография (НККТ) на 12-й день продемонстрировала повышенную плотность левой поперечной пазухи как знак пуповины (отмечен стрелкой) (A). T2-взвешенная магнитно-резонансная томография (МРТ) показала область изоинтенсивности (отмечена стрелкой) (B), а T2-взвешенная МРТ FLAIR продемонстрировала аномальную область гиперинтенсивности (отмечена стрелкой) (C) в левом поперечном синусе как отсутствие пустот. T2\* - взвешенная МРТ показала зону пониженной плотности в левом поперечном синусе (отмечена стрелкой) (D). Эти данные свидетельствуют о тромбозе церебральных вен.

# Острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия

- Острая некротизирующая энцефалопатия при вирусной инфекции патогенетически связана с развитием **цитокинового шторма**, приводящего к разрушению гематоэнцефалического барьера.
- Наиболее характерной особенностью при нейровизуализации являются симметричные **многоочаговые поражения** с обязательным вовлечением **таламуса**, а также **ствола ГМ, белого вещества ГМ и мозжечка**.
- Первой пациенткой, демонстрирующей развитие энцефалопатии, стала женщина около шестидесяти лет с жалобами на кашель, лихорадку и помутнение сознания в течение трех дней. Диагноз новой коронавирусной инфекции был подтвержден методом ПЦР при исследовании мазка из полости носа. В цереброспинальной жидкости не было обнаружено ни бактериального роста, ни наличия вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, вируса ветряной оспы и возбудителя лихорадки Западного Нила. Провести исследование цереброспинальной жидкости на предмет наличия SARS-CoV-2 не удалось.



- А. Изображение КТ головы без контраста показывает симметричные участки гипоаттенуации в медиальном таламусе (стрелки). В. Аксиальная венограмма демонстрирует нормальную проходимость венозной сосудистой сети, включая внутренние церебральные вены (стрелки). С. Ангиограмма в корональной плоскости показывает нормальное расположение базилярных артерий и проксимальных участков задних церебральных артерий.



- МРТ демонстрирует гиперинтенсивный сигнал в режиме T2-FLAIR в медиальных участках височных долей и в таламусе (А, В, Е, F) с признаками кровоизлияния, проявляющимися снижением интенсивности сигнала на изображениях, взвешенных по магнитной восприимчивости (С, G), и усилением контуров на постконтрастных изображениях (D, H).

# Вывод:

- SARS-CoV-2 имеет потенциальную нейроинвазию и может вызывать ряд заболеваний или симптомов поражения нервной системы. ACE2, рецептор вируса, присутствует в головном мозге.
- При поражении нервной системы обычно прогноз плохой. Необходимо обращать внимание на пациентов, у которых неврологические симптомы являются первым проявлением помимо типичного кашля, рвоты, диареи и лихорадки. При необходимости также следует проводить секвенирование генов спинномозговой жидкости и другие нейровизуализационные исследования.

# Список используемой литературы

1) Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19 на основе Временных методических рекомендаций Минздрава России, вар.8

2) Систематический обзор неврологических проявлений инфекции SARS - CoV - 2:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ene.14382>

3) Нервная система - новая территория, изучаемая SARS-CoV-2.

[https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(20\)31615-5/fulltext](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(20)31615-5/fulltext)

4) Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): гиперкоагуляция

<https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability/print?fbclid=IwAR0swwtIFghGPtl-p7Hjwse58R67p6NmY36PUerS7IZ4k0nEqgFPHmMO2xl>

5) Церебральный венозный тромбоз при коагулопатии, связанной с COVID-19: отчет о клиническом случае

[https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(20\)31400-4/fulltext](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(20)31400-4/fulltext)

6) COVID-ассоциированный ишемический инсульт

[https://www.rmj.ru/blog/redakciya\\_rmj/covidassotsiirovannyu-ishemicheskiy-insult/](https://www.rmj.ru/blog/redakciya_rmj/covidassotsiirovannyu-ishemicheskiy-insult/)

7) Поражения нервной системы при COVID-19

<https://medach.pro/post/2342>



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**